

# BEST AVAILABLE COPY

3/7/2  
DIALOG(R) File 351:DERWENT WPI  
(c)1995 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

010135828 WPI Acc No: 95-037079/06  
XRAM Acc No: C95-016658

Compsn. for treating dementia esp. caused by reduced cell activity -  
contg. steroid antagonists or agonists

Patent Assignee: (DENE/) DENECKE R

Author (Inventor): DENECKE R

Number of Patents: 001

Number of Countries: 001

Patent Family:

CC Number	Kind	Date	Week
DE 4320896	A1	950105	9506 (Basic)

Priority Data (CC No Date): DE 4320896 (930624)

Abstract (Basic): DE 4320896 A

Prepn. for therapy and prophylaxis of dementia disorders, esp.  
disorders resulting from reduced cell activity, comprises, as active  
agent, (i) a dose of 1 steroid-antagonist or (ii) a dose of 1 steroid  
agonist.

Pref. the active agent is an (anti)oestrogen or  
(anti)progesterone. It may be a receptor-specific pure (anti)androgen  
or a receptor-unspecific partial (ant)agonist. The active cpd. is,  
e.g., tamoxifen, monophenoltamoxifen, toremifene, 4-OH-toremifene,  
clomifene, nafoxidene, prednimustine or estramustine.

USE - The prepn. may be used, e.g., for treatment of Alzheimer's  
disease. No general admin. or dosage details are given.

ADVANTAGE - The prepn. give reduced side effects compared to  
prior art prepn's.

Dwg. 0/0

Derwent Class: B01;

Int Pat Class: A61K-031/135; A61K-031/40

# BEST AVAILABLE COPY

3/7/2  
DIALOG(R) File 351:DERWENT WPI  
(c)1995 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

010135828 WPI Acc No: 95-037079/06  
XRAM Acc No: C95-016658

Compsn. for treating dementia esp. caused by reduced cell activity -  
contg. steroid antagonists or agonists  
Patent Assignee: (DENE/) DENECKE R  
Author (Inventor): DENECKE R  
Number of Patents: 001  
Number of Countries: 001  
Patent Family:

CC	Number	Kind	Date	Week	
DE	4320896	A1	950105	9506	(Basic)

Priority Data (CC No Date): DE 4320896 (930624)  
Abstract (Basic): DE 4320896 A

Prepn. for therapy and prophylaxis of dementia disorders, esp.  
disorders resulting from reduced cell activity, comprises, as active  
agent, (i) a dose of 1 steroid-antagonist or (ii) a dose of 1 steroid  
agonist.

Pref. the active agent is an (anti)oestrogen or  
(anti)progesterone. It may be a receptor-specific pure (anti)androgen  
or a receptor-unspecific partial (ant)agonist. The active cpd. is,  
e.g., tamoxifen, monophenoltamoxifen, toremifene, 4-OH-toremifene,  
clomifene, nafoxidine, prednimustine or estramustine.

USE - The preprns. may be used, e.g., for treatment of Alzheimer's  
disease. No general admin. or dosage details are given.

ADVANTAGE - The preprns. give reduced side effects compared to  
prior art preprns..

Dwg.0/0

Derwent Class: B01;  
Int Pat Class: A61K-031/135; A61K-031/40

# BEST AVAILABLE COPY

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

## ⑯ Offenlegungsschrift ⑯ DE 43 20 896 A 1

⑯ Int. Cl. 8:  
A 61 K 31/40  
A 61 K 31/135

THE BRITISH LIBRARY  
25 JAN 1995  
SCIENCE REFERENCE AND  
INFORMATION SERVICE

DE 43 20 896 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 43 20 896.7  
⑯ Anmeldetag: 24. 6. 93  
⑯ Offenlegungstag: 5. 1. 95

⑯ Anmelder:  
Denecke, Rainer, Dr.med.vet., 20149 Hamburg, DE

⑯ Vertreter:  
Klickow, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Hansmann, D.,  
Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte, 22767 Hamburg

⑯ Erfinder:  
gleich Anmelder

⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht zu ziehende Druckschriften:  
US 52 64 619  
US 47 91 099  
US 41 98 435  
EP 2 63 213 A1  
AU 6 04 820  
MC CAGUE, Raymond;  
et.al.: Derivatives of Tamoxifen. Dependence of

Antiestrogenicity on the 4-Sub-stituent. In: Journal  
of Medical Chemistry, 32, 1989, S.2527-2533;  
RUENITZ, Peter C.;  
et.al.: Phenolic Metabolites of Clomiphene:  
((E,Z)-2-(4-(1,2-Diphenyl-2-chlorovinyl)phenoxy)ethyl)diethylamine. Preparation,  
Elec-trophilicity, and Effects in MCF 7 Breast Cancer  
Cells. In: Journal of Medical Chemistry, 32,  
1989, S.192-197;  
Chemical Abstracts: Vol.114, 1991, Ref.150186b;  
Vol.113, 1990, Ref. 34722d;  
Vol.112, 1990, Ref.112338d;  
Vol.106, 1987, Ref.193998v;  
Vol. 99, 1983, Ref.116089j;  
Vol. 92, 1980, Ref. 15863g;

⑯ Präparat zur Therapie und Prophylaxe von Demenz-Erkrankungen

⑯ Das Präparat dient zur Therapie und Prophylaxe von  
Demenz-Erkrankungen, insbesondere von Erkrankungen in-  
folge regressiver Zellveränderungen. Als Wirkstoff ist eine  
Dosis mindestens eines Steroid-Antagonisten enthalten.  
Darüber hinaus ist es aber auch möglich, als Wirkstoff eine  
Dosis mindestens ein Steroid-Agonisten zu verwenden.  
Schließlich ist auch eine Mischung derartiger Substanzen  
verwendbar.

DE 43 20 896 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen  
BUNDESDRUCKEREI 11.94 408 061/157

# BEST AVAILABLE COPY

DE 43 20 896 A1

1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Präparat zur Therapie und Prophylaxe von Demenz-Erkrankungen, insbesondere von Erkrankungen infolge regressiver Zellveränderungen.

Das Auftreten derartiger Erkrankungen wird mit steigendem Lebensalter wahrscheinlicher. Dies hat zur Folge, daß mit steigender Lebenserwartung und einem hieraus resultierenden wachsenden Anteil älterer Menschen an der Bevölkerung die Prävalenz altersbedingter Demenz-Erkrankungen permanent zunimmt. Altersungserscheinungen im Bereich des zentralen Nervensystems werden von einer Vielzahl struktureller und funktioneller Alterationen begleitet. Dies sind beispielsweise Hirnschrumpfung und Gehirngewichtsverlust, Nervenzelldegenerationen, diverse Amyloidformationen und Läsionen des zerebralen Gefäß-Bindegewebsapparates.

Die oben genannten Alterationen betreffen insbesondere Personen, die im weiteren Sinne von der Alzheimer-Krankheit betroffen sind. Dies bedeutet, daß zum einen bei einer vorhandenen Alzheimer-Krankheit die oben genannten Alterationen besonders intensiv auftreten, zum anderen können die oben genannten Alterationen die Symptomatik der Alzheimer-Krankheit verstärken oder deren Auftreten begünstigen.

Als weiteres neurologisches Leiden ist Morbus-Parkinson zu nennen. Diese Erkrankung tritt zusammen mit einem ausgeprägten Dopaminstumpf im Bereich der Substantia nigra und im Striatum auf. Ursache dieser Erkrankung ist eine Degeneration von dopaminerigen nigrostriären Projektionsneuronen.

Neben den bereits erwähnten Demenz-Erkrankungen treten aber auch eine Vielzahl weiterer allgemeiner Abnutzungserkrankungen auf.

Ein weiterer Effekt, der mit zunehmendem Alterungsprozeß stärker auftritt, ist eine verminderte Adapptionsfähigkeit des "Stress-Managing-Systems". Dieses körpereigene System zur Stressbewältigung ist im Bereich Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren angesiedelt. Die Wirkungsweise dieses Stressbewältigungssystems beruht im wesentlichen darauf, daß der menschliche Körper bei einem Auftreten von Verletzungen, Infektionen oder psychosozialen Stress zum Beispiel mit der Freisetzung einer Vielzahl von Mediatoren reagiert, die aufeinander fein abgestimmt die Homöostase wiederherstellen.

Die Mediatoren sorgen u. a. dafür, daß eine gesteigerte Zellaktivität wieder reduziert wird, um eine Dauerüberlastung der Zellen zu vermeiden, die zu Zellschäden und im Extremfall zum Absterben der Zellen führen könnte.

Ein Beispiel für derartige Mediatoren sind die Steroid-Hormone. Diese Steroid-Hormone binden spezifisch an Rezeptoren, die im Bereich des Zellkernes angeordnet sind. Durch diese Anbindung an die Rezeptoren werden ein breites Spektrum von metabolischen Prozessen induziert. Darüber hinaus treten eine Reihe von neuroendokrino-immunologischen Interaktivitäten auf, die die Integrität und die Gesundheit des betroffenen Individuums sicherstellen.

Bislang ist kein Präparat bekannt, das mit geringen Nebenwirkungen einem Auftreten von altersbedingten Abnutzungerscheinungen vorbeugen kann bzw. bei einer bereits aufgetretenen Erkrankung einem Fortschreiten der Erkrankung entgegenwirkt bzw. die Erkrankung therapiert.

2

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Präparat der einleitend genannten Art derart anzugeben, daß bei der Therapie und Prophylaxe von Demenz-Erkrankungen eine hohe Wirksamkeit bei geringen Nebenwirkungen erreicht wird.

Diese Aufgabe wird erfüllungsgemäß dadurch gelöst, daß als Wirkstoff eine Dosis mindestens eines Steroid-Antagonisten enthalten ist.

Eine weitere Lösung der Aufgabe besteht darin, daß als Wirkstoff eine Dosis mindestens eines Steroid-Agonisten enthalten ist.

Durch das Einbringen von Steroid-Antagonisten bzw. Steroid-Agonisten als Zellkernrezeptoren-Blocker oder Modulator in der Steroid-Rezeptor-Superfamilie werden Mechanismen aktiviert, die interaktive Beziehungen zwischen offensichtlich nicht verwandten Systemen induzieren. Durch diese Induktion ist es möglich, stimulierende Effekte auf ein gealtertes oder alteriertes Neuroendokrinium zu erzielen. Hieraus resultiert die Möglichkeit einer Modulation und Therapie von Nervensystemläsionen.

Es können beispielsweise pure oder partielle Steroid Antagonisten bzw. Agonisten verwendet werden. Ein derartiger partieller Steroid-Antagonist ist beispielsweise Tamoxifen. Tamoxifen hat zusätzlich eine inhibitorische Wirkung auf L- und N-Typ  $Ca^{2+}$ -Kanäle. Durch einen derartigen Kalzium-Antagonismus können zu hohe intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Spiegel verhindert werden, die einen Zelltod zur Folge haben könnten. Dies bedeutet, daß Tamoxifen neuroprotektiv wirkt.

Darüber hinaus ist auch ein Einfluß von Tamoxifen auf  $Ca^{2+}$ -aktivierte  $K^{+}$ -Kanäle festzustellen. Bezuglich dieser Kanäle liegen Indizien vor, daß mit einem Einfluß auf Lern- und Gedächtnisleistungen zu rechnen ist. Ein Ligand wie Tamoxifen, der auf beide Kanaltypen wirkt, kann somit akut Lern- und Gedächtnisleistungen positiv beeinflussen und chronisch antidegenerativ wirken. Es handelt sich somit bei einer derartigen Substanz um ein ideales Mittel gegen die Alzheimer-Demenz. Dieses Wirkungsprinzip von Tamoxifen ist auch bei anderen Steroid-Antagonisten festzustellen.

Die grundsätzliche Wirkung resultiert also auch daraus, daß eine Eigenschaft als Ligand für  $Ca^{2+}$  und  $K^{+}$ -Kanäle vorliegt und hieraus sowohl eine prophylaktische als auch eine therapeutische Wirkung resultiert.

Bezüglich der bereits erwähnten Steroid-Antagonisten ist zwischen puren Antagonisten und partiellen Agonisten zu unterscheiden. Ein purer Agonist weist keine intrinsischen antagonistischen Eigenschaften auf und ist für einen speziellen Rezeptor geeignet. Antagonisten, die partiell als Agonisten wirken, sind mindestens in einem Bereich ihres Anwendungsspektrums rezeptorunspezifisch und können je nach Art des Rezeptors unterschiedliche Wirkungen entfalten. Die Wirkung ist somit davon abhängig, im Bereich welchen Organes oder welchen Körperteiles die Wirkung entfaltet wird. Zusätzlich sind auch die Metaboliten der oben erwähnten Substanzen einsetzbar. Eine spezielle Klasse der Steroid-Antagonisten sind die Anti-Androgene, die ebenfalls pure oder partielle Eigenschaften aufweisen können und von denen gleichfalls die Metaboliten verwendbar sind.

Eine weitere Untergruppe der Steroid-Antagonisten bilden die Anti-Östrogene, die ebenfalls mit purem oder partiellem Eigenschaftsspektrum versehen sein können und die diesen zugeordneten Metaboliten.

Des Weiteren sind als Untergruppe der Steroid-Antagonisten die Anti-Progesterone mit ihren zugeordneten

# BEST AVAILABLE COPY

DE 43 20 896 A1

3

Metaboliten verwendbar, auch wiederum mit purem oder partiellem Eigenschaftsspektrum.

Eine Vielzahl geeigneter Steroid-Antagonisten wird in der Veröffentlichung "Comparative Affinity of Steroidal and Nonsteroidal Antioestrogens, Cholesterol Derivatives and Compounds with a Dialkylamino Side Chain for the Rat Liver Antioestrogen Binding Site" Biochemical Pharmacology, Vol. 43, No. 12, pp. 2511 - 2518, 1992, C.D.M.A. van den Koedijk, C. Vis van Heemst, G.M. Elsendoorn, J.H.H. Thijssen und M.A. Blankenstein, beschrieben. Hervorzuheben sind hier insbesondere die Triphenylethylen-Antiöstrogene und die nicht-Triphenylethylen-Antiöstrogene. Derartige Substanzen sind insbesondere Tamoxifen, 4-OH-Tamoxifen, 3-OH-Tamoxifen, N-Desmethyltamoxifen, Monophenoltamoxifen, Cyanotamoxifen, Toremifene, 4-OH-Toremifene, N-Desmethyltoremifene, Monophenoltoremifene, Deamino-toremifene, Clomiphene, Nafoxidine, Zindoxifene.

Darüber hinaus können Prednimustine und Estramustine angeführt werden.

Außer den bereits beschriebenen Steroid-Antagonisten können alternativ oder ergänzend Steroid-Agonisten eingesetzt werden, die wiederum als pure Agonisten oder als partielle Antagonisten ausgebildet sein können. Darüber hinaus ist die Verwendung von Androgenen, Östrogenen oder Progesteronen möglich, jeweils mit purem oder partiellem Wirkungsprofil und jeweils unter Einbeziehung der Metaboliten.

Bei der akuten Wirkung des Präparates tritt zunächst eine Wechselwirkung mit den Rezeptoren auf, die eine Änderung der Zellaktivität zur Folge hat und darüber hinaus Zellsubstanzen freisetzt, die eine Trennung des Liganden vom Rezeptor begünstigen. Nach einer entsprechenden Trennung wird der Ligand im Rahmen des normalen Stoffwechsels abgebaut. Zur Aufrechterhaltung oder Wiederauffrischung der Wirkung ist es somit erforderlich, in bestimmten zeitlichen Abständen eine neue Dosis des Präparates zu applizieren.

## Patentansprüche

40

1. Präparat zur Therapie und Prophylaxe von Demenz-Erkrankungen, insbesondere von Erkrankungen aufgrund von nachlassender Zellaktivität, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff eine Dosis mindestens eines Steroid-Antagonisten enthalten ist.

2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Steroid-Antagonist als ein rezeptorspezifischer purer Antagonist ausgebildet ist.

3. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Steroid-Antagonist mindestens bereichsweise als rezeptorunspezifischer partieller Agonist ausgebildet ist.

4. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Metabolit des Steroid-Antagonisten ausgebildet ist.

5. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Steroid-Antagonist als ein Anti-Androgen ausgebildet ist.

6. Präparat nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Anti-Androgen als ein rezeptorspezifisches pures Anti-Androgen ausgebildet ist.

7. Präparat nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Anti-Androgen mindestens bereichsweise als rezeptorunspezifischer partieller Agonist ausgebildet ist.

8. Präparat nach einem der Ansprüche 5 bis 7, da-

4

durch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Metabolit des Anti-Androgens ausgebildet ist.

9. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Steroid-Antagonist als ein Anti-Östrogen ausgebildet ist.

10. Präparat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Anti-Östrogen als ein rezeptorspezifisches pures Anti-Östrogen ausgebildet ist.

11. Präparat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Anti-Östrogen mindestens bereichsweise als rezeptorunspezifischer partieller Agonist ausgebildet ist.

12. Präparat nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Metabolit des Anti-Östrogens ausgebildet ist.

13. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Steroid-Antagonist als ein Anti-Progesteron ausgebildet ist.

14. Präparat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Anti-Progesteron als ein rezeptorspezifisches pures Anti-Progesteron ausgebildet ist.

15. Präparat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Anti-Progesteron mindestens bereichsweise als rezeptorunspezifischer partieller Agonist ausgebildet ist.

16. Präparat nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Metabolit des Anti-Progesterons ausgebildet ist.

17. Präparat zur Therapie und Prophylaxe von Demenz-Erkrankungen, insbesondere von Erkrankungen aufgrund von nachlassender Zellaktivität, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff eine Dosis mindestens eines Steroid-Agonisten enthalten ist.

18. Präparat nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Steroid-Agonist als ein Rezeptorspezifischer purer Agonist ausgebildet ist.

19. Präparat nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Steroid-Agonist mindestens bereichsweise als rezeptorunspezifischer partieller Agonist ausgebildet ist.

20. Präparat nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Metabolit des Steroid-Agonisten ausgebildet ist.

21. Präparat nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Steroid-Agonist als ein Androgen ausgebildet ist.

22. Präparat nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Androgen als ein rezeptorspezifisches pures Androgen ausgebildet ist.

23. Präparat nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Androgen mindestens bereichsweise als rezeptorunspezifisches partielles Anti-Androgen ausgebildet ist.

24. Präparat nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Metabolit des Androgens ausgebildet ist.

25. Präparat nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Steroid-Agonist als ein Östrogen ausgebildet ist.

26. Präparat nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß das Östrogen als ein rezeptorspezifisches pures Östrogen ausgebildet ist.

27. Präparat nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß das Östrogen mindestens bereichsweise als rezeptorunspezifisches partielles Anti-Östrogen ausgebildet ist.

28. Präparat nach einem der Ansprüche 25 bis 27,

# BEST AVAILABLE COPY

DE 43 20 896 A1

5

6

dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Metabolit des Östrogens ausgebildet ist.  
29. Präparat nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Steroid-Agonist als ein Progesteron ausgebildet ist.  
30. Präparat nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß das Progesteron als ein rezeptorspezifisches pures Progesteron ausgebildet ist.  
31. Präparat nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß das Progesteron mindestens bereichsweise als rezeptorunspezifisches partielles Anti-Progesteron ausgebildet ist.  
32. Präparat nach einem der Ansprüche 29 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als Metabolit des Progesterons ausgebildet ist.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65